

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

DANMARK

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(51) Int. Cl. C 08 b 19/08

45) PATENT MEDDELT

12 MAJ 1975

(21) Ansøgning nr. 5247/67 (22) Indleveret den 20. okt. 1967

(23) Løbedag 20. okt. 1967

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggeskriftet offentliggjort den 2. dec. 1974(30) Prioritet begæret fra den 22. okt. 1966 og
5. okt. 1967 nr. 47466/66, 21.
dec. 1966 nr. 57323/66 og 16.
aug. 1967 nr. 37691/67, Storbri-
tannien.

(71) FISONS PHARMACEUTICALS LIMITED, 12 Derby Road, Loughborough, Leicester=shire, Storbritannien.

(72) Opfinder: Ranulph Michael Alsop, 7 Eaton Drive, Alderley Edge, Che=shire, Storbritannien, Ian Bremner, 4 Primrose Hill Road, Cults, Aber=deen, Storbritannien.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Internationalt Patent-Bureau.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af et ferrihydroxidkompleks eller en opløsning heraf.

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af et forbedret terapeutisk anvendeligt ferrihydroxidkompleks med en af heptonsyrerne dextranheptonsyre og dextrinheptonsyre eller en opløsning heraf.

Jerndextran har været kendt i ca. 13 år, og udviklingen af det til intramuskulær administration af jern repræsenterede et væsentligt fremskridt over tidligere tilgængelige metoder til administration af jern. Jerndextran besad mange fordelagtige egenskaber, heri indbefattet lav toxicitet, forholdsvis ringe fremkomst af bireaktioner og god jernabsorption. Jerndextran har imidlertid den ulempe, at det er meget vanskeligt at fremstille terapeutiske kompositioner indeholdende mere end 10 % jern, endvidere indtræder nogle bireaktioner, den intramuskulære administration må endvidere udføres over en længere periode for at opnå tilstrækkeligt høje hæmoglobinniveauer, den intravenøse toxicitet er ikke så lav, som det kunne være.

re ønskeligt, farvning af huden kan indtræffe, især når der anvendes en forkert administrationsteknik, og det kan ske, at absorption af jernet ikke er helt afsluttet inden for en kort periode af dage.

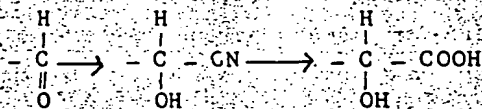
I USA-patentskrift nr. 3.151.107 er der beskrevet vandopløselige jernkomplekser af carboxymethyldextran. Disse komplekser fremstilles ud fra en carboxymetyleret dextran, hvori mindst én hydroxygruppe i den endestillede aldehydgruppe i dextranen er erstattet af en carboxymethylgruppe. Sådanne komplekser er efter det angivne primært bestemt til oral administration og frembyder ikke nogen fordel frem for jern-dextran ved fremstilling af fysiologiske opløsninger.

Det har nu vist sig, at der kan fremstilles et forbedret produkt ud fra et carbonhydrat omfattende en dextran, hvori den endestillede aldehydgruppe er omdannet til en glycolsyregruppe. Et sådant forbedret produkt kan i opløsning have en jernkoncentration på op til 25 vægtprocent elementært jern beregnet i forhold til opløsningen og er egnet til parenteral administration og har en lav toxicitet.

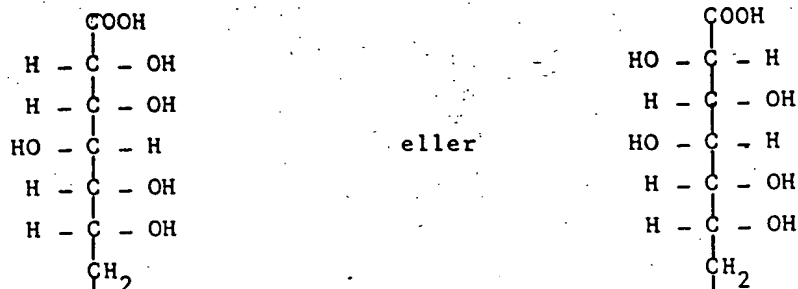
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man omsætter en suspension af ferrihydroxid og henholdsvis dextranheptonsyre eller dextrinheptonsyre, at man om ønsket renser det dannede kompleks, hvorefter det dannede kompleks eventuelt udvindes.

Dextran og dextrin er polymere glucosederivater; ved dextran er anhydroglucoseenhederne forbundet overvejende ved hjælp af α -1:6-bindinger og i mindre udstrækning α -1:4- eller α -1:3-bindinger; ved dextrin er anhydroglucoseenhederne bundet overvejende ved hjælp af α -1:4-bindinger og i mindre udstrækning ved α -1:6-bindinger. Dextran dannes blandt andet ved kontrolleret fermentering af sucrose med *Leuconostoc mesenteroides*; delvist depolymeriseret dextran kan vindes blandt andet ved hydrolyse af naturligt dextran, og fraktioner med forskellig gennemsnitlig molekylvægt efter vægt kan vindes ved opløsningsmiddelfraktionering. Dextrin kan vindes ved hydrolyse af stivelse; fraktioner med forskellig gennemsnitlig molekylvægt efter vægt kan ligeledes vindes ved opløsningsmiddelfraktionering.

Dextranheptonsyre og dextrinheptonsyre er kemisk forskellige fra dextran og dextrin og fremstilles ved omsætning af dextran eller dextrin med cyanidioner, dannelsen af den tilsvarende cyanhydrid, som derpå kan hydrolyseres til den tilsvarende heptonsyre. Ved denne reaktion omdannes aldehydgruppen ved den endestillede anhydroglucoseenhed ved dextran eller dextrin til en glycolsyregruppe efter følgende reaktionsskema:



Derfor kan heptonsyren foreligge i form af stereoisomer, som vist ved den endestillede C_7 -del af molekylet som følger:



Udtrykkene dextranheptonsyre og dextrinheptonsyre skal i denne beskrivelse dække begge stereoisomere.

Til opnåelse af de bedste resultater i almindelighed er det ifølge opfindelsen hensigtsmæssigt, at der anvendes en heptonsyre, der er afledt af en partielt depolymeriseret dextran med en gennemsnitsmolekylvægt efter vægt på 500 til 50.000 eller af en dextrin med en sådan molekylvægt.

Dextranheptonsyren og dextrinheptonsyren har hensigtsmæssigt en gennemsnitlig molekylvægt efter vægt fra 1.000 til 10.000. Dextranudgangsmaterialet er hensigtsmæssigt partielt depolymeriseret og fraktioneret til den rette molekyelfraktion; på samme måde er dextrinudgangsmaterialet fraktioneret til den rette molekyelfraktion. Dextranheptonsyren og dextrinheptonsyren fremstilles hensigtsmæssigt ved omsætning af dextran eller dextrin med gennemsnitlig molekylvægt efter vægt på 500 til 50.000 med cyanidioner i opløsning. Reaktionen udføres hensigtsmæssigt med et alkalimetalcyanid; den kan også udføres med hydrogencyanid og ammoniak. Reaktionen udføres fortrinsvis i et vandigt medium; den kan imidlertid udføres i et højpolært organisk opløsningsmiddel, såsom pyridin eller dimethylformamid. Reaktionen med cyanid udføres hensigtsmæssigt ved en pH-værdi i området 7-11 og fortrinsvis ved ca. pH 9. Reaktionen kan udføres ved forskellige temperaturer, hensigtsmæssigt i området 20-50°C; reaktionshastigheden forøges med temperaturen, men en temperatur meget over 50°C fører til hydrolyse af cyanidreaktanten. Når dannelsen af cyanhydrin er afsluttet eller i det væsentlige er afsluttet, kan cyanhydrinen hydrolyseres, hensigtsmæssigt ved opvarmning af opløsningen, f.eks. til 90-100°C. Hydrolysen fremmes ved passage af gas, f.eks. luft eller nitrogen, gennem opløsningen med henblik på at fjerne den ammoniak, der dannes under hydrolysen. Om ønsket kan cyanhydrinproduktet skilles fra før hydrolysen; dette er imidlertid ikke nødvendigt, og reaktionsproduktet kan underkastes hydrolysen. Hydrolysen kan fremmes, hvis overskud af cyanid fjernes fra reaktionsblandingen før hydrolysen, f.eks. ved ionbytning. Produktet fra hydrolysen er heptonsyren, som om ønsket kan skilles fra reaktionsblandingen, f.eks. ved alkoholfældning. Det er imidlertid ikke nødvendigt at fraskille heptonsyren, og hydrolyseproduktet kan anvendes ved dannelsen af ferrihydroxidkomplekset.

Suspensionen af ferrihydroxid er hensigtsmæssigt en kolloidsuspension, og den kan dannes forud eller dannes in situ eller begge dele. Reaktionen kan udføres på forskellige måder, men sidste trin af reaktionen udføres ifølge opfindelsen hensigtsmæssigt ved pH-værdi mellem 5 og 7, fortrinsvis ca. 6, og produktet opvarmes, f.eks. til en temperatur større end 50°C . Om ønsket kan det som mellemprodukt dannede kompleks af ferrihydroxid med heptonsyren fældes, f.eks. ved tilsætning af alkohol, og bundfaldet derefter opvarmes til en temperatur større end 50°C ved en pH-værdi mellem 5 og 7.

Det kolloide ferrihydroxid fremstilles almindeligvis ved en dobbelt dekompositionsreaktion mellem et ferrisalt og en alkali.

En foretrukket fremgangsmåde ved kompleksdannelsen af heptonsyren ved ferrihydroxid indbefatter partiel forfremstilling af det kolloide ferrihydroxid ved langsom partiel neutralisation af ferrisaltet med alkaliet, før omsætning ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen med heptonsyren og efterfølgende afslutning af dannelsen af ferrihydroxidet i nærværelse af heptonsyren, hvilken langsom neutralisation finder sted over mindst 30 minutter. Denne første del af fremgangsmåden til fremstilling af komplekset finder hensigtsmæssigt sted uden opvarmning, f.eks. ved en temperatur ved ca. 30°C . Det partielt dannede kompleks kan derpå opvarmes i opløsning til afslutning af reaktionen, hensigtsmæssigt efter indstilling af pH-værdien i området 5-7.

Når komplekset er fremstillet under anvendelse af partiel eller fuldstændig dannelse af ferrihydroxidet in situ i nærværelse af heptonsyren, vil den dannede vandige opløsning af komplekset også indeholde et salt bestående af anionen af ferrisaltet og kationen af alkaliet, naturligvis bortset fra de tilfælde, hvor ferrihydroxidet fremstilles ved elektrodialyse eller ionbytning.

Urenheder kan fjernes fra komplekset enten ved at underkaste opløsningen dialyse eller ved at fælde komplekset ved tilsætning af et egnet vandblandbart opløsningsmiddel, såsom methylalkohol eller ethylalkohol og efterfølgende genopløsning af komplekset i destilleret vand.

Ferrihydroxidkomplekset med heptonsyren fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse kan fraskilles som et fast stof. Til terapeutisk anvendelse behøves komplekset i form af en opløsning, og terapeutisk anvendelige opløsninger kan vindes direkte af det vandige reaktionsprodukt eller ved at opløse det isolerede faste kompleks.

Komplekset af ferrihydroxid med heptonsyren fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse danner en stabil væskeformet opløsning egnet til parenteral administration. Komplekset har yderst lav intravenøs toxicitet og kan let vindes med et højt indhold af jern egnet til parenteral administration. Den intravenøse toxicitet (LD_{50}) er i almindelighed større end ca. 4.000

mg Fe pr. kg. legemsvægt. Det er muligt uden vanskelighed at opnå ferrihydroxid-heptonsyrekomplekser indeholdende indtil 43 vægtprocent elementært jern, og fortrinsvis indeholdende 38-42 vægtprocent elementært jern. På samme måde er det muligt at vinde injicerbare kompositioner af komplekset af ferrihydroxid med heptonsyren indeholdende indtil 250 mg elementært jern per ml. opløsning og fortrinsvis indeholdende 50-200 mg elementært jern pr. ml. opløsning.

På grund af den yderst lave intravenøse toxicitet af produktet og de høje opnåelige jernkoncentrationer er det muligt under anvendelse af produktet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen at administrere en patients totale behov for jern i en enkelt intravenøs injektion. Dette er et meget væsentligt fremskridt og afhjælper behovet for gentagne intramuskulære injektioner.

Følgende eksempler tjener til nærmere at belyse den foreliggende opfindelse.

Eksempel 1

A. Fremstilling af udgangsmaterialerne.

10 g kaliumcyanid sættes til en opløsning af 200 g dextran med lav molekylvægt (med en gennemsnitsmolekylvægt efter vægt på ca. 5.000) i 1500 ml vand. Reaktionsblandingen blev henstillet natten over ved 40°C, og derpå blev temperaturen af blandingen hævet til 90-100°C med henblik på at hydrolysere cyanhydriren og overskud af kaliumcyanid; luft ledtes gennem opløsningen for at fremme fjernelsen af ammoniak. Opløsningens pH-værdi blev indstillet til pH 7,0 ved tilsætning af saltsyre, og opløsningen blev koncentreret ved fordampning. Det flydende koncentrat var en vandig opløsning af dextranheptonsyre, som om ønsket kunne fældes ved tilsætning af ethylalkohol.

En opløsning af 36 g natriumcarbonat i 150 ml vand tilsattes langsomt i løbet af 2 timer til en opløsning af 75 g ferrichloridhexahydrat i 160 ml vand ved en temperatur på 30°C.

B. Ferrihydroxid-dextranheptonsyrekompleks.

En opløsning af 16 g dextranheptonsyre fremstillet som beskrevet ovenfor i 100 ml vand tilsattes derpå i løbet af 15 minutter til det frisk fremstillede ferrihydroxid, og opløsningens pH-værdi blev indstillet til pH 4,3 ved omhyggeligt tilsætning af 16% 's (vægt/volumen) vandig natriumcarbonatopløsning.

Ferrihydroxid-dextranheptonsyrekomplekset blev fældet ved tilsætning af ethanol, og bundfaldet blev vasket 2 gange med 60% 's (vægt/volumen) vandig ethanol. Det således ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede produkt blev til biologisk undersøgelse genopløst i 100 ml vand, opløsningen opvarmet til en temperatur på 70-80°C, og opløsningens pH-værdi blev indstillet til 6,0 ved

tilsætning af 10% 's (vægt/v lumen) vandig natriumhydroxidopløsning. Det sidste spor af alkohol blev kogt af, og opløsningen blev derpå autoklaveret ved 0,7 atmosfæres tryk i 30 minutter. Opløsningen blev derpå koncentreret til 100 ml, filtreret, og filtratet autoklaveret ved 0,7 atmosfæres tryk i 30 minutter.

Opløsningen havde et indhold af elementært jern på 153 mg Fe/ml og gav ved intravenøs administration hos mus en LD_{50} større end 3.800 mg Fe pr. kg. legemsvægt.

Ved injektion i bagbenet af en kanin ved en dosis på 40 mg Fe/kg legemsvægt var i gennemsnit 14 vægtprocent af jernet tilbage på injektionsstedet 7 dage efter injektion.

Eksempel 2

A. Fremstilling af udgangsmaterialerne.

En opløsning af 7,2 kg vandfrit natriumcarbonat i 24 l vand sættes langsomt i løbet af 2 timer til 16,8 l vandig ferriperchlorid (indeholdende 20% (vægt/volumen) elementært jern), som forud var fortyndet til 32 l.

B. Ferrihydroxidextranheptonsyrekompleks.

3,75 kg dextranheptonsyre (gennemsnitsmolekylvægt efter vægt 5.000) i 14 l vandig opløsning tilsættes derpå, idet temperaturen blev holdt ved 30-40°C. Efter afslutning af denne tilsætning og opretholdelse af temperaturen over 30°C tilsættes et yderligere kvantum på 16% 's (vægt/volumen) natriumcarbonatopløsning langsomt for at bringe pH-værdien til 6,0. Opløsningen blev opvarmet til 90°C i 2 timer, og derpå blev rumfanget formindsket til ca. 20 l ved opvarmning i vakuum ved 55°C.

Til biologisk undersøgelse af det således fremstillede produkt blev salt fjernet ved dialyse med destilleret vand, og rumfanget blev igen reduceret til ca. 20 l (dvs. til en koncentration på 15% (vægt/volumen) ferrihydroxidextranheptonsyrekompleks). Saltkoncentrationen blev indstillet til 0,9% (vægt/volumen) og phenol tilsættes til en koncentration på 0,5% (vægt/volumen). Partikelformet stof blev fjernet ved at lede opløsningen gennem et nr. 3 sintret glasfilter, og efter forsegling i ampuller blev opløsningen autoklaveret ved 1 atmosfæres tryk i 1 time.

Den autoklaverede opløsning havde et jernindhold på 153,2 mg Fe/ml og viste ved intravenøs administration hos mus en LD_{50} på 4.600 mg Fe/kg legemsvægt. Viskositeten af opløsningen var 16,8 centistokes ved 25°C, og pH-værdien var 6,50.

Ved injektion i bagbenet på en kanin ved en dosis på 40 mg Fe/kg legemsvægt blev i gennemsnit 15 vægtprocent af jernet holdt tilbage på injektionsstedet.

7 dage efter injektion.

Eksempel 3

A. Fremstilling af udgangsmaterialerne.

En opløsning af 360 g vandfrit natriumcarbonat i 1,2 l vand sættes langsomt under kraftig omrøring til 840 ml vandig ferriperchlorid indeholdende 20% (vægt/volumen) elementært jern, der forud var fortyndet til 1,6 l.

B. Ferrihydroxid-dextranheptonsyrekompleks.

Til dette udgangsmateriale tilsættes derpå 187,5 g dextranheptonsyre (gennemsnitsmolekylvægt efter vægt 5.000) i 700 ml vand, idet temperaturen blev opretholdt over 30°C. Medens temperaturen stadig blev holdt mellem 30°C og 40°C sættes et yderligere kvantum af 16% (vægt/volumen) natriumcarbonatopløsning til med henblik på at bringe pH-værdien til 4,3. Ethylalkohol tilsættes til en koncentration på 60% (vægt/volumen), og det fældede kompleks blev frafiltreret og vasket 3 gange med 60% alkohol.

Med henblik på biologisk undersøgelse blev bundfaldet genopløst i vand og opvarmet til 75°C for at fjerne alkohol. pH-værdien blev indstillet til 6,0 med 2,5 N natriumhydroxid, og opløsningen blev opvarmet til 90°C i 2 timer. Rumfanget blev formindsket til ca. 1 liter (15% jern), og opløsningen blev filtreret, fyldt i ampuller og steriliseret ved autoklaving ved 1 atmosfæres tryk i 1 time.

Den autoklaverede opløsning af ferrihydroxid-dextranheptonsyrekompleks havde et jernindhold på 158,3 mg Fe/ml og viste ved intravenøs administration hos mus en LD₅₀ over 4.000 mg Fe/kg legemsvægt.

Efter injektion i bagbenet hos en kanin ved en dosis på 40 mg Fe/kg legemsvægt blev i gennemsnit 14 vægtprocent af jernet holdt tilbage på injektionsstedet 7 dage efter injektionen.

Eksempel 4

Fremgangsmåden ifølge eksempel 3 blev fulgt med den modifikation, at vægtforholdet af jern til carbohydrat i udgangsmaterialerne blev indstillet til 1:0,75. Slutopløsningen blev koncentreret til et rumfang indeholdende ca. 20% vægt/volumen elementært jern forud for den endelige fyldning på ampuller og sterilisation.

Den autoklaverede opløsning af ferrihydroxid-dextranheptonsyrekompleks havde et jernindhold på 186,0 mg Fe/ml og viste en LD₅₀ ved intravenøs administration hos mus større end 4.700 mg Fe/kg legemsvægt. Opløsningens viskositet var 29,7 centistokes ved 25°C, og pH-værdien var 5,6.

Efter injektion i bagbenet hos en kanin ved en dosis på 40 mg Fe/kg legems-

vægt blev i gennemsnit 17,0 vægtprocent jern holdt tilbage på injektionsstedet 7 dage efter injektionen.

Eksempel 5

840 ml vandig ferriperchlorid (indeholdende 20% (vægt/volumen) elementært jern) blev fortyndet til 1,6 l og sat til 900 ml af en 20% (vægt/volumen) vandig opløsning af dextranheptonsyre (gennemsnitsmolekylvægt efter vægt 5.000). De forenede opløsninger ledtes gentagne gange gennem en kolonne af en under navnet "De-Acidite FF" forhandlet ionbytterharpiks, indtil eluatets pH-værdi var 6,0. Kolonnen blev regenereret efter hver passage ved først at vaske med 1N saltsyre for at fjerne restspor af jern efterfulgt af 1N natriumhydroxid og derpå destilleret vand.

Eluatet blev opvarmet til 90°C i 2 timer og derpå dialyseret med destilleret vand for at fjerne restchlorid, og rumfanget blev derpå reduceret til 1,0 l ved rotationsfordampning i vakuum. Efter filtrering gennem en sintret glastragt blev opløsningen af ferrihydroxid-dextranheptonsyrekompleks fyldt på ampuller og autoklaveret ved 0,7 atmosfæres tryk i 30 minutter.

Eksempel 6

84 ml vandig ferriperchlorid (indeholdende 20% (vægt/volumen) elementært jern) blev fortyndet til 160 ml med vand og sat til 19,0 g dextranheptonsyre (gennemsnitsmolekylvægt efter vægt 5.000) i 70 ml vandig opløsning. Den forenede opløsning blev dialyseret med 10 l destilleret vand indeholdende 100 ml 0,880 ammoniak i 24 timer. Ammoniakdialyseopløsningen blev erstattet med yderligere 10 l destilleret vand og 50 ml 0,880 ammoniak, og dialysen blev fortsat i yderligere 24 timer, på hvilket tidspunkt jernopløsningen i dialysesækken var neutraliseret til pH 8,0. Ammoniakdialyseopløsningen blev erstattet med destilleret vand, og dialyse i yderligere 24 timer reducerede pH-værdien til 6,5.

Opløsningen af ferrihydroxid-dextranheptonsyrekompleks blev opvarmet i en autoklav ved 1 atmosfæres tryk i 2 timer, reduceret til 100 ml rumfang, filteret, fyldt i ampuller og steriliseret i 1 time ved 1 atmosfæres tryk.

Denne autoklaverede opløsning indeholdt 117 mg Fe/ml; opløsningens viskositet var 6,6 centistokes ved 25°C, og pH-værdien var 6,2. Ved injektion i bagbenet hos en kanin ved en dosis på 40 mg Fe/kg legemsvægt blev i gennemsnit 12,5 vægtprocent jern holdt tilbage på injektionsstedet 7 dage efter injektion.

Eksempel 7

A. Fremstilling af udgangsmaterialerne.

10 g kaliumcyanid sættes til en opløsning af 200 g lavmolekylvægts dextrin med en gennemsnitsmolekylvægt efter vægt på ca. 5.000 i 1,5 l vand. Reaktionsblandingen henstilles natten over ved 40°C, og temperaturen hæves derpå til 90-100°C, og opløsningen blev luftet for at hydrolysere cyanhydrinet og overskud af kaliumcyanid. Opløsningens pH-værdi indstilles derpå til pH 7,0 ved tilsætning af saltsyre, og opløsningen koncentrerer ved inddampning. Det flydende koncentrat var en vandig opløsning af dextrinheptonsyre, som om ønsket kunne fældes ved tilsætning af ethanol.

En opløsning af 24 g natriumcarbonat i 100 ml vand sættes langsomt til over 20 minutter under omrøring til en opløsning af 46,4 g ferrichloridhexahydrat i 160 ml vand.

B. Ferrihydroxid-dextrinheptonsyrekompleks.

En opløsning af 24 g dextrinheptonsyre fremstillet som beskrevet ovenfor i 100 ml vand i løbet af 15 minutter sættes derpå til det dannede ferrihydroxid, og blandingen bringes til pH 4,3 ved tilsætning af 16 %'s (vægt/volumen) vandig natriumcarbonatopløsning. Reaktionsblandingen holdes ved en temperatur på 30°C under hele processen.

Det dannede ferrihydroxid-dextrinheptonsyrekompleks fældes derpå ved tilsætning af ethanol, og bundfaldet vaskes 3 gange med 60%'s vandig ethanol.

Eksempel 8

En opløsning af 2,88 kg vandfrit natriumcarbonat i 9 l vand sættes langsomt i løbet af 2 timer til 6,72 l vandig ferriperchlorid indeholdende 20% (vægt/volumen) elementært jern, hvilken opløsning forud var fortyndet til 24 l.

1,39 kg dextranheptonsyre med gennemsnitsmolekylvægt efter vægt 5.000 i 7 l vandig opløsning tilsættes derpå, idet temperaturen blev holdt ved 30 til 40°C. Efter afslutning af denne tilsætning og opretholdelse af temperaturen over 30°C tilsættes 16%'s (vægt/volumen) natriumcarbonat langsomt for at bringe pH-værdien til 5,0.

Salt blev fjernet ved elektrodialyse, og pH-værdien indstilles på 6,0 ved tilsætning af 10%'s (vægt/volumen) natriumhydroxidopløsning. Den dannede opløsning blev opvarmet i en autoklav ved 1 atmosfæres tryk i en time, og rumfanget blev derpå reduceret til ca. 4,5 l i en rotationsfordamper. Partikelformet stof blev fjernet ved at lede opløsningen gennem et sintret glasfilter, og efter frsegling i ampuller blev opløsningen autoklaveret ved 0,7 atmosfæres tryk i 30 minutter.

Den autoklaverede opløsning af ferrihydroxid-dextranheptonkompleks havde et jernindhold på 223 mg/ml.

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af et ferrihydroxidkompleks med en af heptonsyrerne dextranheptonsyre og dextrinheptonsyre eller en opløsning heraf, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en suspension af ferrihydroxid og henholdsvis dextranheptonsyre eller dextrinheptonsyre, at man om ønsket renser det dannede kompleks, hvorefter det dannede kompleks eventuelt udvindes.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at et yderligere procestrin, enten som en direkte fortsættelse af den i krav 1 angivne proces eller som et separat procestrin, omfatter opvarmning til en temperatur over 50°C ved en pH-værdi mellem 5 og 7.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes en heptonsyre, der er afledt af en partielt depolymeriseret dextran med en gennemsnitsmolekylvægt efter vægt på 500 til 50.000 eller af en dextrin med en sådan molekylvægt.

Fremdragne publikationer:

Dansk patent nr. 86444

Tysk fremlæggelsesskrift nr. 1212677

USA patent nr. 3151107.